

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THÈSE

879^{N°}

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul LE BOURG

Interne des Hôpitaux de Tunis

Né le 16 Avril 1922, à Vire (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 1949

Contribution à l'étude
DE LA NIVAQUINE
dans le traitement du paludisme

Président : M. LAVIER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1949



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : LE BOURG.

Prénom : PAUL.

Date de soutenance : 19 octobre 1949.

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

LE BOURG (PAUL). — Contribution à l'étude de la Nivaquine dans le traitement du paludisme. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 47 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

LE BOURG (PAUL). — Contribution à l'étude de la Nivaquine dans le traitement du paludisme. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 47 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

LE BOURG (PAUL). — Contribution à l'étude de la Nivaquine dans le traitement du paludisme. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 47 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

LE BOURG (PAUL). — Contribution à l'étude de la Nivaquine dans le traitement du paludisme. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 47 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul LE BOURG

Interne des Hôpitaux de Tunis

Né le 16 Avril 1922, à Vire (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 1949

Contribution à l'étude
DE LA NIVAQUINE
dans le traitement du paludisme

Président : M. LAVIER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1949



DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Gougerot (H.), Guillain, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemaître, Lemierre, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Olivier, Ombrédanne, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports.	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu BROCC (P.)
	Saint-Antoine CADENAT (F.)
	Salpêtrière MONDOR (H.)
	Cochin QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	Hôtel-Dieu BENARD (H.)
Cliniques médicales	Bichat LAROCHE (G.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Pitié LEMAIRE (A.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Cliniques obstétricales	Tarnier LANTUEJOUL (P.)
	Baudelocque LEVY-SOLAL (E.)
	Port-Royal LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)

Médecine légale
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie chirurgicale
 Pathologie exotique
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pharmacologie et matière médicale
 Physico-chimie médicale (*chaire à titre personnel*) ..
 Physiologie
 Physique médicale
 Radiologie médicale
 Technique chirurgicale
 Thérapeutique

MM.
 PIEDELIEVRE (R.)
 GAILLIARD (H.)
 DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
 LAVIER (G.)
 LENEGRE (J.)
 BARIETY (M.)
 DE GENNES (L.)
 HAZARD (R.)
 DOGNON (A.)
 BINET (L.)
 STROHL (A.)
 DESGREZ (H.)
 MOULONGUET (P.)
 TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.
 Anatomie . . . { DEBEYRE (J.)
 { DELMAS (A.)
 Anatomie { Mlle GAUTHIER-
 pathologique { VILLARS (P.)
 { Pr. s. ch.
 { BUSSER (F.)
 Bactériologie . . { FASQUELLE (R.)
 { NEVOT (A.)
 Biologie médicale { BOURLIERE (F.)
 { ETTORI (J.)
 { Pr. s. ch.
 Chimie médicale . { JAYLE (M.-F.)
 { Pr. s. ch.
 { SCHAPIRA (G.)
 Dermato-
 syphiligraphie . N...
 Histologie . . . { BULLIARD (H.)
 { Pr. s. ch.
 { COUJARD (R.)
 { DESCLAUX (P.)
 Hydrologie . . . { DEBRAY (C.)
 Hygiène { BOYER (J.)
 { DEPARIS (M.)
 Médecine légale { DEROBERT (L.)
 { GAULTIER (J.)
 Neurochirurgie . N...
 Neurologie . . . { SEZE (S. DE)
 { GRASSET (J.)
 { LEPAGE (F.)
 { MAYER (M.)
 Obstétrique . . . { MERGER (R.)
 { RAVINA (J.)
 { VARANGOT (J.)
 Ophtalmologie . { OFFRET (G.)
 { DESVIGNES (P.)
 Oto-rhino-
 laryngologie . { HALPHEN (E.)
 { Pr. s. ch.
 { MADURO (R.)
 Parasitologie . . { BRUMPT (L.)
 Parasitologie
 coloniale ff . . CHABAUD
 Pathologie { ABOULKER (P.)
 chirurgicale . { BAUMANN (J.)
 { GOSSET (J.)
 { HUGUIER (J.)

MM.
 Pathologie { LAURENCE (G.)
 chirurgicale { LEGER (L.)
 { OLIVIER (Cl.)
 { PADOVANI (P.)
 { POILLEUX (M.)
 { ROUX (M.)
 { RUDLER (J.-C.)
 { VERNE (J.-M.)
 Pathologie
 expérimentale . MERKLEN (P.)
 { BERNARD (J.)
 { BOUDIN (G.)
 { CASTAIGNE (P.)
 { CONTE (M.)
 { DECOURT (J.)
 { DOMART (A.)
 { DREYFUS (G.)
 Pathologie { FAUVERT (R.)
 médicale . . . { HAMBURGER (J.)
 { KOURILSKY (R.)
 { MILLIEZ (P.)
 { PERRAULT (M.)
 { RAMBERT (P.)
 { THIEFFRY (St.)
 { TURIAF (J.)
 { N...
 { N...
 { N...
 Pédiatrie { LAPLANE (R.)
 { MARIE (J.)
 { LEVY (Mlle J.)
 { Pr. s. ch.
 Pharmacologie { CHEYMOL (J.-H.)
 { Pr. s. ch.
 { BARGETON (D.)
 Physiologie . . . { Pr. s. ch.
 { PARROT (J.-L.)
 Physique { DJOURNO (A.)
 médicale . . . { GOUGEROT (L.)
 Psychiatrie . . . { BARUK (H.)
 Psychiatrie
 infantile . . . { MICHAUX (L.)
 Stomatologie . . { CHAPUT (M^{me} A.)
 Thérapeutique . { PERRAULT (M.)
 chargé d'enseigner
 Urologie { KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	AMELINE (A.) MENEGAUX (G.) PATEL (J.) SICARD (A.)	Clinique médicale	MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
Clinique médicale	BOULIN (R.) BROUET (G.) CACHERA (R.) GARCIN (J.) HAGUENAU (M.)	Clinique obstétricale ..	DIGONNET (L.) ECALLE (G.)
		Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
		Clinique urologique ...	COUVELAIRE (R.)

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires { M. DOUAN (G.) ; Mlles DUMAITRE (P.),
GOICHON (A.-M.), LE NOIR (G.),
METIN (F.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MES FRERES

A MES SŒURS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAVIER

Professeur de la Chaire de Pathologie Exotique,
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre
reconnaissance.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR DURAND

de l'Institut Pasteur de Tunis

*Auquel je dois le sujet de cette étude
qu'il a inspirée et dirigée.*

*Je le prie de vouloir bien trouver ici
le témoignage de ma très vive gratitude
et de mon respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR SCHNEIDER

*Je lui adresse mes vifs remerciements
pour l'aide que, très aimablement, il a
bien voulu m'accorder dans la rédaction
de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUPOUX, de Tunis

En remerciement de ses précieux conseils au cours de ce travail.

INTRODUCTION

Jusqu'à une époque toute récente, la quinine était considérée comme le seul médicament spécifique du paludisme. Mais si elle reste un médicament utile dans toutes les formes du paludisme et en particulier pour le traitement immédiat de l'infection grave à falciparum, son intolérance fréquente et ses inconvénients conduisirent à rechercher des produits synthétiques plus actifs du double point de vue curatif et prophylactique.

Dès 1931, MIETZSCH et MAUSS créèrent par synthèse un corps complexe dérivé de l'acridine, qu'ils appelèrent l'atébrine, tandis que FOURNEAU découvrait un produit identique, la quinacrine.

D'une manière générale, elle agit aussi rapidement que la quinine, mais c'est surtout dans la prophylaxie clinique qu'elle apporte sa contribution la plus nette. Le produit est par conséquent aussi actif que la quinine mais présente l'inconvénient d'être une substance colorée et parfois mal tolérée : troubles gastriques fréquents et particulièrement troubles mentaux à type de délire.

En 1924, SCHULEMANN créait la plasmochine ou praequine, dérivé quinoléique.

Plus tard, FOURNEAU préparait un produit voisin : la rhodoquine.

Le premier produit a été étudié cliniquement par RÖHL et MULLENS; le second, par MONIER, SERGENT, SAUTET. « Le médicament agit mal sur les schizontes (Sorío); par contre, il détruit les gamètes de *Plasmodium falciparum* qui résistent à l'action de la quinine et des dérivés de l'acridine. »

Plus tard, on associa à parties égales la rhodoquine et la praequine, créant ainsi la rhodopraequine, mais leur toxicité était telle qu'on ne pouvait pas les employer aux doses qui auraient pu être schizonticides.

Dans la série quinobique, deux produits nouveaux furent alors étudiés :

1° Le méthyl-3 (diéthylaminopentyl) amino-4-chloro-7-quinoléine. Sontoquine au nivaquine C-M-R dont nous utilisons actuellement l'un des trois sels : le dichlorhydrate ou nivaquine C (3038 RP).

2° Le (diéthylaminopentyl) amino-4-chloro-7-quinoléine décrit par les chimistes allemands sous le nom de resoquine, fut étudié par les auteurs français sous le nom de nivaquine B (3377 RP), en Amérique sous le nom de chloroquine.

Actuellement, le nom de nivaquine est réservé à la nivaquine B.

De nombreux travaux furent faits pour montrer l'importance de l'action antipaludique de ces récents produits de synthèse et ce sont les résultats de ces expériences que nous nous proposons de rapporter.

HISTORIQUE

La nivaquine, antipaludique de synthèse du groupe des dérivés quinoléiques, décrite en premier lieu par KIKUTH qui en avait démontré l'activité sur le paludisme expérimental de l'oiseau, fut essayée cliniquement pour la première fois en 1941 au Kef (Tunisie) par Ph. DECOURT, puis en 1942-1943 par DURAND et SCHNEIDER à l'hôpital Ernest Conseil à Tunis, et du point de vue prophylactique par DECOURT et SCHNEIDER à Ghardimaou (Tunisie).

On utilisait à cette époque la quinacrine, dérivé de l'acridine. Aussi ces essais eurent-ils pour but de comparer l'activité de la sontoquine et de la quinacrine sur les plans des traitements curatifs et prophylactiques, et d'autre part d'apprécier la valeur des divers sels étudiés : bis-oxynaphtoate-dichlorhydrate, etc.

Dès les premiers essais, celui-ci se révéla d'une activité supérieure aux autres sels et on constata surtout une action supérieure à celle d'une même dose de quinacrine (0,30 g par vingt-quatre heures pendant cinq jours).

Pendant 1942, la première expérience de prophylaxie collective faite à Ghardimaou permit de conclure à une activité de la sontoquine (nivaquine M) au moins égale à celle de la quinacrine.

Les résultats cliniques ainsi que les échantillons furent communiqués à titre privé, le 15 mai 1943, par DURAND, à un médecin-commandant, WOODWARD, des U.S.A.

Les résultats et un échantillonnage important furent remis officiellement au Quartier Général des Forces américaines d'Afrique du Nord par SCHNEIDER, le 30 mai 1943 :

HEADQUARTERS
NORTH AFRICAN THEATER OF OPERATIONS

OFFICE OF THE SURGEON
APO 534

30 May 1943

1. This is to certify that Dr Jean SCHNEIDER, c/o Dr. DUPOUX, 24 Avenue de France, Tunis, has released without charge a quantity of Santoquine to the United States Army for experimental and analytical purposes by the Allied Forces.

2. The Chemical name of Santoquine « M » was given as the salt of the acid methylene dioxy-naphtoïque.

3. Dr. SCHNEIDER has also furnished the results of personal experiments conducted during August to December 1942 in the region of Ghardimaou, Tunisia.

4. It is to be considered that, after the war, Santoquine will be the scientific property of Société Parisienne d'Expansion Chimique - Specia Rhône-Poulenc, 21 rue Jean Goujon, Paris.
Addition 5/5/43 — For the Surgeon.

5. Dr SCHNEIDER has also furnished the results of curative treatments made in the Hospital Ernest Conseil of Tunis during the same period.

E. STANDLEE
Colonel, MC
Deputy Surgeon

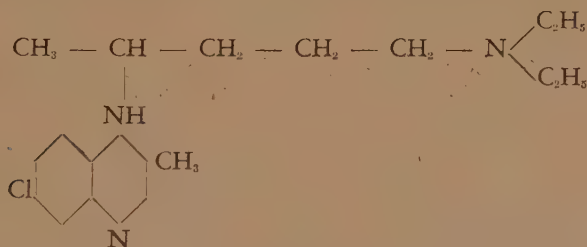
Au Congrès médical interallié d'Alger de février 1944, après la communication de DURAND et SCHNEIDER sur l'activité antipaludique de la sontoquine, le médecin-colonel PERRIER-LONG, des Etats-Unis, attesta que, d'après les essais faits aux U.S.A. à la suite des indications données par DURAND et SCHNEIDER, la sontoquine avait été reconnue comme le meilleur antipaludéen actuel.

COMPOSITION ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

La nivaquine est un antipaludique de synthèse. Elle rentre dans le groupe des dérivés quinoléiques.

Deux composés furent étudiés sous ce nom :

1° C'est le méthyl-3 (diéthylaminopentyl) amino-4-chloro-7-quinoléine (sontoquine ou nivaquine C-M-R) de formule :



Les premiers essais furent faits en 1941. De 1941 à 1943, trois sels ont été expérimentés :

a) Le méthylène bis-oxynaphtoate (nivaquine M), le premier étudié.

Poids moléculaire : 721,5. Poudre jaune claire, inodore, très peu soluble dans l'eau.

b) Résorcine carbonate (nivaquine R), moins actif que le précédent; actuellement abandonné.

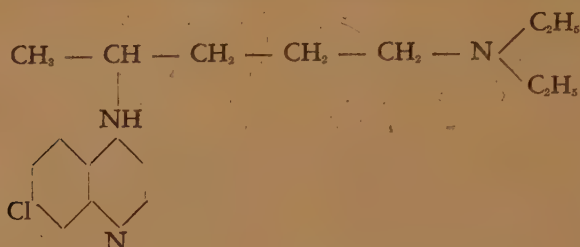
c) Le dichlorhydrate (nivaquine C).

Dès les premiers essais, il se révéla d'une activité supérieure aux précédents.

Poids moléculaire : 460,5. Poudre fine, blanc jaunâtre, très soluble dans l'eau et dans l'alcool absolu, peu soluble dans l'éther, l'acétone et le benzène.

Point de fusion : 119-120°. La solution aqueuse à 10 % a un pH de 6 à 7.

2° Le deuxième composé est le (diéthylaminopentyl) amino-4-chloro-7-quinoléine (résoquine, nivaquine B, chloroquine).



Poudre cristalline blanche, inodore, de goût amer, très soluble dans l'eau, le glycol, l'alcool méthylique et l'acide acétique. Peu soluble dans l'acétone, l'éther et le benzène.

Point de fusion : 207-208°. La solution aqueuse à 10 % a un pH égal à 5.

On en a étudié deux sels :

a) Le sulfate employé en France sous le nom de nivaquine B.

b) Le diphosphate employé aux U.S.A. sous le nom de aralen.

La dose active est identique pour ces deux sels.

De tous ces différents sels, on a retenu actuellement avec leur valeur nominale en France, Allemagne, U.S.A. :

1° La nivaquine C (dichlorhydrate) = 3038 RP = sontoquine C = SN 6911.

2° La nivaquine B = 3377 RP = resoquine = chloroquine = SN 7618.

La nivaquine que nous avons utilisée à titre exceptionnel dans le service de DURAND à l'hôpital Ernest Conseil de Tunis, est le sulfate de nivaquine B présenté en ampoules de 3 cm³, contenant 0,30 g de base.

Mais pratiquement, on utilise les comprimés dosés à 0,10 g de nivaquine, d'un emploi plus facile et par ailleurs beaucoup moins dispendieux.

TRAVAUX FAITS SUR LA NIVAQUINE DANS LE TRAITEMENT CURATIF DU PALUDISME

NIVAQUINE C

C'est en 1941 que les premiers essais cliniques sur la nivaquine furent faits au Kef (Tunisie) par Ph. DECOURT, poursuivis en 1942-1943 par DURAND et SCHNEIDER à l'hôpital Ernest Conseil de Tunis, et par DECOURT et SCHNEIDER à Ghardimaou en Tunisie.

Le dichlorhydrate se révéla le plus actif. Il était présent sous forme de comprimés dosés à 0,10 g de base.

Dans une première série, 53 cas furent traités avec 0,30 g par jour pendant cinq jours : les résultats furent supérieurs à ceux obtenus avec les mêmes doses de quinacrine.

Les malades traités avec ces doses pendant cinq à sept jours consécutifs, sont toujours apyrétiques après trente-six heures. Surveillés pendant plusieurs semaines, on ne signale aucun cas de rechute.

Ce sel fut retenu en utilisant une posologie plus forte, préférable dans les formes plus sévères et d'action plus rapide :

- premier jour : 0,60 g;
- deuxième jour : 0,50 g;
- enfin, 0,30 g pendant les trois derniers jours du traitement.

Ainsi, chez plus de 400 malades (F.V.M.) l'apyrexie fut obtenue en trente-six à quarante heures et la disparition des schizontes du sang circulant dans un délai de soixante heures.

Ce sont ces résultats qui furent publiés au Congrès médical interallié d'Alger de février 1944.

Depuis cette époque, de très nombreux cas ont été traités avec ce sel dans le service de l'hôpital Ernest Conseil sans interruption.

— *En 1945 :*

Le Professeur MOLLARET expérimente la nivaquine au Centre de malariathérapie de la Salpêtrière.

Ces essais, effectués dans des conditions très spéciales puisqu'ayant lieu dans une zone de non endémicité paludéenne, permirent de conclure à une activité de la nivaquine, sensiblement égale à celle de la quinine et de la quinacrine, sans leurs inconvénients.

— *En 1946* (observations de l'hôpital Cocard à Fez) :

SCHNEIDER et MÉCHALI traitent par la nivaquine C 33 indigènes, pour la plupart anciens paludéens, hospitalisés à l'occasion de réinfestation.

La posologie fut identique pour tous ces malades :

- 0,60 g le premier jour;
- 0,50 g le deuxième jour;
- 0,30 g chacun des trois jours suivants.

La durée moyenne de l'état fébrile fut de :

- pour *P. falciparum* : 1 jour 57;
- pour *P. vivax* : 1 jour 7.

Durée moyenne de persistance des schizontes :

- *P. falciparum* : 2 jours 5;
- *P. vivax* : 2 jours 9.

— *En 1946 également :*

Travaux faits aux Indes par le Docteur GOLDSMITH.

— *En 1947 (en Indochine) :*

1° Une première série de traitements curatifs du paludisme fut entreprise par le Docteur CANET dans la zone d'hyperendémie malarienne des grandes plantations d'hévéas du Nord-

Cochinchine. Les observations furent recueillies à l'hôpital de Quanloï (Honquam).

Sur 20 malades uniformément atteints d'un accès palustre typique avec fièvre et présence d'hématozoaires dans le sang périphérique :

— 14 reçurent une dose journalière de 0,30 g de nivaquine;

— 6 autres : 0,40 à 0,50 g.

Durée du traitement : cinq jours.

La fièvre disparut dans la majorité des cas du deuxième au troisième jour et les hématozoaires du troisième au quatrième jour.

Action identique sur les schizontes de *Plasmodium falciparum* et de *Plasmodium vivax*.

Par contre, aucune action sur les formes sexuées de *Plasmodium falciparum*.

2° De septembre 1947 à février 1948, 120 observations nouvelles furent recueillies et amenèrent aux mêmes conclusions.

— En 1947 également :

Aux Indes néerlandaises par le Docteur HULSHOFF (février).

A Mexico par le Docteur GALOSOBERAR Y PARRA (juillet).

En Egypte par le Docteur HALAWANI (décembre).

— En 1948 :

CANET, en Indochine, compare les résultats obtenus dans le traitement curatif de l'accès palustre aigu à *P. falciparum* et à *P. vivax*, d'une part avec la nivaquine C, d'autre part avec la paludrine.

Ces essais, portant sur un même nombre de 140 malades, ont été réalisés au même endroit (hôpital de Quanloï) et dans les mêmes conditions, avec la même posologie journalière de 0,30 g dans les deux cas.

Les résultats obtenus montrent que la nivaquine et la paludrine possèdent l'une et l'autre une efficacité très marquée

contre les formes aiguës de la maladie palustre à *P. falciparum* et à *P. vivax*.

Toutefois, ils mettent également en évidence d'une façon très nette que cette efficacité n'est pas identique pour les deux produits.

En effet, la fièvre disparaît *le deuxième jour* du traitement dans une proportion de :

— 64 % (nivaquine);

— 35 % (paludrine).

Au soir du *troisième jour* :

— 95 % (nivaquine);

— 67 % (paludrine).

Enfin au cinquième jour, alors que 2 % seulement des cas traités par la nivaquine continuent à présenter de la fièvre, 14 % de ceux traités par la paludrine sont encore fébriles.

La différence est également sensible lorsqu'il s'agit des schizontes : le maximum des lames négatives a bien lieu dans les deux cas, au quatrième jour du traitement, mais il atteint 52 % avec la nivaquine contre 38 % avec la paludrine. Le sixième jour, on trouve encore des schizontes chez 15 % des malades traités par la paludrine et seulement chez 4 % de ceux traités par la nivaquine.

CANET montre également l'efficacité particulière des deux produits sur les accès à *P. falciparum* et à *P. vivax*; c'est surtout sur celui-ci que la différence d'efficacité entre les deux synthétiques est la plus remarquable, la paludrine ayant alors une action nettement plus lente et moins régulière que celle de la nivaquine.

NIVAQUINE B

— En 1946 :

SCHNEIDER et MÉCHALI, à l'hôpital de Fez, expérimentent la nivaquine B dans les mêmes conditions et aux mêmes doses que la nivaquine C.

28 malades furent traités.

Durée moyenne de l'état fébrile :

— *P. falciparum* : 1 jour 7;

— *P. vivax* : 1 jour 62.

Durée moyenne de persistance des schizontes :

— *P. falciparum* : 2 jours 76;

— *P. vivax* : 2 jours 2.

Ainsi « les deux formes de la nivaquine ont une activité sensiblement comparable vis-à-vis de *P. vivax* et de *P. falciparum* et leur tolérance est également bonne ».

— En 1947 (observation du Professeur SOHIER à l'hôpital Desgenettes à Lyon) :

Il s'agissait de malades revenant d'Indochine et qui présentaient de nouveaux accès à *P. vivax* ayant reçu des traitements antérieurs (quinine, quinacrine, parfois praequine et rhodopraequine).

17 cas requrent :

— 0,60 g le premier jour;

— 0,50 g le deuxième jour;

— 0,40 g le troisième jour;

— 0,30 g les deux jours suivants.

Durée moyenne de l'état fébrile : 25 heures (1 cas : 72 heures).

4 cas requrent :

— 0,50 g le premier jour;

— 0,40 g le deuxième jour;

— 0,30 g les trois jours suivants.

Durée moyenne de l'état fébrile : 32 heures.

Chez 19 malades apyrétiques au début du traitement, l'apyrexie se maintient.

— En 1947 et 1948 :

9 observations de malades traités dans le service du Professeur MOLLARET à l'hôpital Claude Bernard.

CONCLUSION.

Tous ces travaux permettent de conclure à une activité certaine et rapide de la nivaquine.

La fièvre tombe en un jour et demi et les schizontes disparaissent du sang périphérique en deux à trois jours.

Les doses même élevées ne présentent aucun inconvénient. La médication par la nivaquine est très bien tolérée.

L'administration en est très simple, puisqu'il s'agit de comprimés faciles à absorber pour tout malade.

LA NIVAQUINE INJECTABLE

Au cours des travaux déjà entrepris et rapportés ci-dessus, la nivaquine fut toujours utilisée sous forme de comprimés dosés à 0,10 g de base.

Actuellement DURAND, de l'Institut Pasteur de Tunis, emploie également, mais de façon exceptionnelle, la nivaquine B présentée en ampoules dosées à 0,30 g de base.

62 observations dont nous rapportons ici les résultats ont été recueillies dans son service à l'hôpital Ernest Conseil de Tunis, de septembre à décembre 1948.

Les 62 malades ont été hospitalisés la plupart pour accès palustro-aigu typique, quelques-uns pour accès pernicieux; tous caractérisés par :

- température élevée;
- présence d'hématozoaires dans le sang périphérique.

Ils furent suivis régulièrement et soumis matin et soir :

- à une prise de température;
- à une prise de sang sur lame suivie d'un examen microscopique immédiat.

Nous avons rencontré :

— 43 fois <i>P. falciparum</i> dont	{	schizontes + gamètes	34
		schizontes	6
		gamètes	3
— 16 fois <i>P. vivax</i> dont	{	schizontes	8
		schizontes + gamètes	8

— 2 fois *P. vivax* + *P. falciparum* (association de schizontes et gamètes).

— 1 fois *P. falciparum* + *P. malariae*.

Tous ces malades ont reçu la même posologie, à savoir :

— 0,30 g (1 ampoule) par jour de chlorhydrate de nivaquine en injection intramusculaire.

Seuls :

— un enfant de un an reçoit 1/4 d'ampoule;

— deux enfants de onze à sept ans reçoivent 1/2 ampoule;

— cinq cas graves reçoivent 2 ampoules.

Le traitement par nivaquine, à l'exclusion de tout autre médicament, fut poursuivi pendant cinq jours.

ACTION SUR LA TEMPERATURE

Voici les résultats obtenus :

1° Pour *Plasmodium falciparum*

a) Association de schizontes et de gamètes — 34 cas :

Jours de traitement		Disparition de la fièvre (sur 23 malades)	
1 ^{er} jour		0	
2 ^e jour	matin	13 malades	(dont 1 paludisme pernicieux)
	soir	2	(dont 1 coma)
3 ^e jour	matin	5	
	soir	2	
4 ^e jour	matin	1	

— Dans 9 cas apyrétiques au début du traitement, l'apyrexie se maintient.

— Chez un enfant de onze ans traité par 0,15 g de Nivaquine, la température ne redevient normale que le sixième jour.

Depuis, même chez un nourrisson de un an, DURAND a utilisé jusqu'à 0,30 g de nivaquine sans aucun incident.

— Enfin, signalons un malade avec coma, anémie intense et mauvais état général, décédé le deuxième jour du traitement.

b) *Schizontes* — 6 cas :

<i>Jours de traitement</i>	<i>Disparition de la fièvre</i> (sur 5 malades)
1 ^{er} jour	
2 ^e jour matin	3 malades
3 ^e jour matin	2 malades
4 ^e jour	

Signalons là encore un coma complet décédé le lendemain de son entrée.

c) *Gamètes* — 3 cas :

<i>Jours de traitement</i>	<i>Disparition de la fièvre</i> (sur 2 malades)
1 ^{er} jour	
2 ^e jour matin	1
soir	1 (subcoma + œdème généralisé + ictère)
3 ^e jour	

La troisième malade, présentant une grossesse de huit mois, reste toujours apyrétique et la nivaquine n'amena aucun incident.

En résumé : pour *Plasmodium falciparum*, la température disparaît dans 64 % des cas dès le deuxième jour du traitement (dont 54,8 % après une seule injection) et 29 % le troisième jour.

Autrement dit, environ 94 % des malades sont apyrétiques au soir du troisième jour.

2° Pour *Plasmodium vivax*

a) Association de schizontes et de gamètes — 8 cas :

Jours de traitement		Disparition de la fièvre (sur 7 malades)
—		—
1 ^{er} jour	{ matin	1
	{ soir	
2 ^e jour	{ matin	1
	{ soir	
3 ^e jour	matin	5 (dont 1 enfant reçoit 0,15 g)

Dans un cas apyrétique avant la nivaquine, l'apyrexie persiste.

b) Schizontes — 8 cas :

Jours de traitement		Disparition de la fièvre (sur 5 malades)
—		—
1 ^{er} jour		
2 ^e jour	{ matin	2
	{ soir	2
3 ^e jour	matin	1

Trois malades entrent et restent toujours apyrétiques.

En résumé : la température, pour *Plasmodium vivax*, disparaît dans 41,6 % des cas dès le deuxième jour du traitement (dont 25 % après la première injection) et 58,3 % le troisième jour.

La température nous a paru céder moins rapidement que pour *P. falciparum*.

Mais en définitive, plus de 99 % des malades sont apyrétiques au soir du troisième jour.

3° Pour *P. falciparum* + *P. vivax*

Chez 2 malades, nous avons trouvé une association de gamètes et schizontes de *P. falciparum* et *P. vivax*.

Chez l'un, la température à 40° le premier jour du traitement redevient normale dès le soir du deuxième jour.

Chez l'autre malade, en état de coma, on injecte 0,60 g pendant deux jours.

Le matin du troisième jour, la température retombe à 37°3 et le malade sort complètement de son coma.

4° Pour *P. falciparum* + *P. malariae*

Autant que nous puissions en juger par le seul cas de *P. malariae* rencontré, la nivaquine agit comme pour les autres formes d'hématozoaires.

La température, à 41°5 le soir de la première injection, retombait à 36°8 le lendemain matin. Le reste du traitement, l'apyrexie s'est maintenue.

DISPARITION DES PARASITES DU SANG PERIPHERIQUE

L'examen sur étalement ou goutte épaisse pratiqué quotidiennement permet de juger de l'activité de la nivaquine injectable sur la disparition des parasites du sang périphérique.

Ceci ne préjuge pas de la disparition du parasite des viscères et du système réticulo-endothélial en particulier, mais a tout de même une importance énorme.

1° Pour *Plasmodium falciparum*

— Les schizontes disparaissent dans la proportion de 76,9 % après la première injection et 17 % dans la deuxième, encore est-il que, dans ce dernier cas, il n'existe que de très rares schizontes après la première nivaquine.

Autrement dit, au soir du deuxième jour, 95 % des examens de sang sont négatifs.

Sur 39 malades, nous n'avons relevé qu'un cas présentant de très nombreux schizontes dont la lame ne soit négative qu'au quatrième jour.

— Par ailleurs, la nivaquine semble inactive sur les formes sexuées de *P. falciparum*.

Elle est incapable d'empêcher l'apparition des gamètes dans les premiers jours du traitement, ainsi que de les faire disparaître du sang périphérique, bien qu'elle soit en fait cliniquement apparentée par son noyau quinoléique à la série des corps gaméticides dont la praequine est le type.

A ce sujet, 34 observations sont démonstratives.

Dans tous les cas, l'examen hématologique révèle d'emblée la présence de gamètes de *P. falciparum*, en même temps que de schizontes, dans les examens de sang en série montrant une disparition des schizontes au premier ou au deuxième jour, tandis que les gamètes au contraire persistent même après cinq jours de traitement.

2° Pour *Plasmodium vivax*

— Les schizontes de *P. vivax* semblent légèrement plus tenaces, du moins le premier jour.

Sur 16 cas : après la première dose, 68,7 % seulement des lames sont négatives et 31,2 % après la deuxième injection.

Autrement dit, tous les examens sont négatifs au soir du deuxième jour, donc, en définitive, proportion légèrement supérieure au *P. falciparum*.

— La nivaquine détruit également les formes sexuées du *P. vivax*, mais action cependant plus faible que pour les schizontes. Nous avons rencontré des gamètes chez 8 malades, toujours associés aux schizontes.

Dans 5 cas, deux doses furent nécessaires pour les faire disparaître, soit 62,5 % de lames négatives au soir du deuxième jour; une seule lame négative au soir des premier, troisième et quatrième jour et, chez ce dernier, les gamètes étaient déjà moins nombreux et plus ou moins désintégrés après la deuxième piqûre.

3° Pour *Plasmodium malariae*

Un seul cas.

L'examen sur lame montrait une association de schizontes — rosaces et gamètes de *P. malariae* (avec des gamètes de *P. falciparum*).

Après la première injection, on retrouve quelques rosaces effritées, plus de schizontes et quelques rares gamètes de *P. malariae*.

Après la deuxième injection, tout disparaît complètement (sauf les gamètes de *P. falciparum*).

EN CONCLUSION.

Quelle que soit la forme d'hématozoaire, on peut considérer que la deuxième dose de nivaquine (c'est-à-dire après 0,60 g), les schizontes du sang périphérique ont disparu.

Son activité vis-à-vis des gamètes de *P. malariae* et *P. vivax* semble très légèrement plus faible.

Mais elle reste sans action directe sur les gamètes de *P. falciparum*.

ACTION DE LA NIVAQUINE SUR LA SPLENOMÉGALIE

La nivaquine a une action certaine et rapide sur la splénomégalie palustre.

Chez tous les malades le volume de la rate fut noté à leur entrée et après cinq jours de traitement.

Environ 50 % présentaient une rate soit simplement palpable (7 cas), soit allant parfois de 2 travers de doigt (15 cas) jusqu'au niveau de l'ombilic et même du pubis.

Durant le traitement d'attaque la splénomégalie est très diminuée dans plus de la moitié des cas et peut même disparaître complètement.

Chez 31 malades qui ne présentaient pas de splénomégalie, ce résultat fut maintenu par le traitement.

Deux observations entre autres sont à citer :

1° ZAARA entré le 18 octobre : rate atteignant l'ombilic. Huit jours après, celle-ci était à 2 travers de doigt du rebord costal.

2° SALAH qui, à son entrée, avait la rate à 3 travers de doigt du pubis, celle-ci régresse de 7 cm en huit jours. La nivaquine agit donc sûrement sur la splénomégalie. Il fut malheureusement impossible de revoir ces malades pour juger de la valeur d'un traitement d'entretien.

TOLERANCE DE LA NIVAQUINE

On connaît pour la quinine les inconvénients qui résultent de l'irritation locale des tissus par le sel injecté : douleur toujours très pénible, nodules inflammatoires, abcès, malgré toutes les précautions aseptiques et l'injection profonde. Bourdonnements d'oreilles, vertiges. Par voie buccale elle provoque des vomissements, gastralgie, et on note souvent une intolérance à la quinine.

On sait que la quinacrine est une substance colorante et que la prolongation d'un traitement curatif au delà de cinq jours risque de provoquer une coloration jaune des téguments. Elle cause également des douleurs gastriques et des troubles mentaux particulièrement.

Par contre tous les travaux s'accordent sur la tolérance remarquable de la nivaquine : aucune douleur gastrique, arrêt des troubles dus au paludisme (nausées, vomissements), non coloration des téguments. On a pu donner par la bouche plus de 1 g par jour sans autre trouble qu'une très légère diarrhée.

Injectable par voie I.M., elle ne présente également aucun inconvénient. Nullement douloureuse, elle ne provoque pas de réaction locale, jamais de nodules, jamais d'abcès et cela sans aucune précaution particulière.

Parfaitement tolérée, on ne constate aucun trouble et elle a pu même être administrée à des doses très élevées (dans le cas de coma palustre par exemple).

De plus, elle ne colore jamais les téguments.

La parfaite tolérance de la nivaquine est encore montrée par le fait suivant :

On sait la fragilité générale des malades atteints de typhus exanthématique et l'intolérance particulièrement élevée qu'ils montrent à l'égard d'un grand nombre de médicaments. DURAND a fait des essais de traitement de typhus par la nivaquine à l'hôpital Ernest Conseil à Tunis. Quelle que soit la conclusion que l'on puisse donner sur l'efficacité de ce traitement, il a pu en tout cas être constaté que les typhiques même en état grave supportent une cure complète par la nivaquine sans qu'apparaissent des troubles dus à la médication.

Au total, la nivaquine est le premier médicament spécifiquement actif contre le paludisme qui :

- 1° peut être administré sans précaution particulière;
- 2° ne provoque aucun trouble aux doses thérapeutiques usuelles;
- 3° peut être administré à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques sans inconvénient.

POSOLOGIE

PAR VOIE ORALE.

Nous avons vu l'avantage de donner des doses fortes (0,60 g) dès le début, dans l'emploi de la nivaquine dosée à 0,10 g de base par comprimé.

Injectable, DURAND donne une dose quotidienne de 0,30 g répétée cinq jours consécutifs.

POSOLOGIE INFANTILE.

Ainsi dans tous les cas considérés, la température est toujours redevenue normale au plus tard au troisième jour du traitement (après 0,90 g de nivaquine) et le plus souvent, soit dans les 2/3 des cas, dès le deuxième jour (0,60 g de nivaquine).

De même les schizontes ont disparu du sang périphérique dans 95 % des cas dès la deuxième injection.

Seuls quelques cas graves (coma, accès pernicieux) reçurent 0,60 g pendant deux ou trois jours.

Après un repos de huit jours on refait cette cure, et pendant les trois mois suivants prendre un jour par semaine à trois reprises un comprimé de nivaquine à 0,10 g.

Pour plus de sûreté, en raison des variations de poids, souvent importantes, qui peuvent exister entre deux enfants de même âge, certains auteurs (SCHNEIDER) conseillent de régler comme suit la posologie infantile de la nivaquine injectable :

On injectera 5 mg par kg, soit $1/2 \text{ cm}^3$ de la solution à 10 % par 10 kg de poids corporel, ce qui permet d'établir la progression suivante :

— 10 kg	$1/2 \text{ cm}^3$	} de la solution à 10 %
— 15 kg	$3/4 \text{ cm}^3$	
— 20 kg	1 cm^3	
— 25 kg	$1 \text{ cm}^3 \ 1/4$	
— 30 kg	$1 \text{ cm}^3 \ 1/2$	

LA NIVAQUINE DANS LA PROPHYLAXIE DU PALUDISME

La prophylaxie est un des chapitres les plus importants du paludisme.

L'emploi de la quinine préventive donnait des résultats indéniables mais on connaît l'inconvénient de ce médicament, par ailleurs très dispendieux et l'existence d'idiosyncrasies qui, pour certains malades, ne permettent pas de le supporter même aux doses prophylactiques.

Des expériences de prophylaxie collective ont démontré de longue date l'importance des antipaludiques de synthèse et leur supériorité sur la quinine dans la prophylaxie de masse. Ainsi furent employés la prémaline et la quinacrine.

On sait que celle-ci est une substance colorante et que très bien tolérée à la dose de 0,30 g par semaine, un certain nombre de sujets deviennent jaunes si l'on fait prendre à une collectivité des doses hebdomadaires plus élevées. Ce fut le cas dans les armées allemandes, britanniques et américaines qui pendant la guerre utilisèrent une posologie quotidienne de 0,10 g. Indiquons toutefois que les accidents gastriques et la coloration des téguments par la quinacrine peuvent être prévenus par le régime amylicé.

De nombreuses expériences de prophylaxie collective par la nivaquine furent faites alors en Afrique du Nord où le paludisme dure habituellement du début juin à fin septembre.

Dans ces expériences on soumet à la prophylaxie la population totale des villages, suffisamment éloignés les uns des autres, dont le degré d'impaludation est semblable et on compare les résultats obtenus avec ceux observés dans des villages

également impaludés et non traités, les contrôles étant fondés sur :

- 1° les index spléniques et splénimétriques (établis pour la totalité de la population);
- 2° les index plasmodiques;
- 3° le dénombrement des cas de paludisme confirmé.

Trois séries d'expériences furent faites :

— 1° La première pendant l'été 1942 à Ghardimaou (Tunisie) par DECOURT et SCHNEIDER.

Elle avait pour but de comparer la Sontoquine (nivaquine M) à la quinacrine.

Les résultats communiqués aux autorités médicales américaines (Alger, 1943) et au Congrès Interallié d'Alger (février 1944) concluaient que la Sontoquine était au moins aussi active que la quinacrine.

— 2° La deuxième pendant l'été 1945 dans le même secteur.

Mais la sécheresse régnant en Afrique du Nord depuis plus de deux ans réduit considérablement l'anophélisme local. Le nombre total des cas de paludisme ne s'éleva guère qu'à une vingtaine dans les secteurs témoins et il ne put être tenu compte des résultats observés.

— 3° Une troisième expérience fut faite en 1946, par SCHNEIDER, LARABI et BALTI à Ghardimaou (Tunisie) du 1^{er} juin au 25 novembre.

On comparait la nivaquine C, la nivaquine M et la quinacrine. La région fut divisée en 13 secteurs. Chaque secteur traité ayant un secteur témoin qui n'était soumis à aucune prophylaxie. Dans les secteurs soumis à la prophylaxie le protocole expérimental fut le suivant :

— l'un fut traité par la quinacrine à la dose hebdomadaire de 0,30 g;

— les six autres furent traités par la nivaquine.

Deux sels furent expérimentés :

- le sel dichlorhydrate ou nivaquine C;
- le méthylène bis-oxynaphtoate ou nivaquine M.

Chacun de ces sels fut administré au rythme et aux doses suivantes :

- 0,10 g rythme quotidien;
- 0,30 g deux fois par semaine;
- 0,30 g une fois par semaine;

et cela pendant les six mois que dura l'expérience.

Voici les résultats de l'expérience :

Nombre total de sujets soumis à l'expérience :	2.232
» » à la prophylaxie :	1.347
» » témoins :	885

Les index spléniques et plasmodiques établis pour la totalité de la population indiquent une diminution nette de l'impaludation dans tous les secteurs traités, dès le milieu de la prophylaxie.

Le nombre de cas de paludisme confirmé donne encore une idée plus exacte de l'efficacité de la prophylaxie :

- sur les 885 témoins, 267 cas de paludisme confirmé furent observés, soit une proportion de 30,16 %;
- alors que sur les 1.347 sujets soumis à la prophylaxie, 7 cas seulement furent notés, soit 0,51 %.

CONCLUSIONS.

Les conclusions tirées de cette expérience sont les suivantes :

— Les résultats obtenus avec les deux sels de nivaquine sont superposables.

— A la dose de 0,30 g une fois par semaine, la nivaquine donne des résultats comparables à ceux obtenus avec la quinaquine à la même dose et au même rythme, c'est-à-dire qu'elle empêche l'éclosion du paludisme en maintenant un état « dysgonique » suffisant, sans toutefois ramener à 0 les index plasmodiques.

— Mais à la dose quotidienne de 0,10 g, la nivaquine C a donné des résultats particulièrement remarquables. Cette posologie en effet a permis de ramener, pour la totalité de 196 sujets soumis à la prophylaxie, l'index plasmodique à 0 %.

Enfin la nivaquine a pu être administrée, tous les jours à la dose de 0,10 g pendant six mois, sans provoquer la moindre intolérance. Fait particulièrement remarquable, car une telle prophylaxie par la quinacrine aurait certainement entraîné un certain nombre de cas d'intolérance ainsi que, dans une forte proportion de cas, provoqué une coloration jaune des téguments.

— J. CANET a présenté à la Société de Pathologie Exotique, séance du 12 janvier 1949, les résultats d'essais de prophylaxie collective du paludisme en Indochine méridionale par la nivaquine B (Resoquine) et la paludrine.

La dose optima aussi bien pour la paludrine que pour la nivaquine est de 0,30 g par semaine, mais à dose égale, l'efficacité de la nivaquine est nettement supérieure.

CONCLUSIONS

La nivaquine est un antipaludique de synthèse plus actif que la quinine et les précédents dérivés synthétiques.

Par voie buccale en utilisant des doses élevées (0,60 g) dès le premier jour, la fièvre tombe en trente-six heures et les schizontes disparaissent du sang périphérique en deux à trois jours.

Injectable, à une dose moindre (0,30 g), la température redevient toujours normale au troisième jour du traitement et dans les 2/3 des cas, dès le deuxième jour. Par contre 95 % des lames sont négatives dès la deuxième injection.

Le traitement d'attaque se poursuit pendant cinq jours et on peut y adjoindre un traitement d'entretien qui retarde ou supprime même les rechutes.

Elle agit indifféremment sur les schizontes des différents hématozoaires, ainsi que sur les gamètes de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae*. Mais elle est toujours restée sans action sur les gamètes de *Plasmodium falciparum*.

D'application facile, même à des doses élevées elle ne provoque aucun trouble, aucune réaction locale comme la quinine et ne colore jamais les téguments contrairement à la quina-crène.

Enfin son rôle prophylactique est certain et confirme encore sa supériorité sur la quina-crène dans le traitement du paludisme comme l'ont démontré les différentes expériences collectives.

La nivaquine est donc un antipaludique de grande classe et peut être considérée comme le plus actif des médicaments schizonticides de synthèse connus actuellement.

Vu, le Doyen
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LAVIER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS, MAEGRAITH et KING. — Résultats de recherches préliminaires sur l'action thérapeutique du 4888 (Paludrine) dans les attaques aiguës de fièvre tierce bénigne. (*Annals Trop. Med. and Parasit.*, 1945, vol. 39, n° 34, 31 déc. 1945, pp. 223 à 231.)
- BLACK (R.). — The effect of antimalarials drugs on *Plasmodium falciparum* developping in vitro. (*Transactions of the Royal Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, 1946, vol. 40, octobre, pp. 103 à 170.)
- BOVET, DECOURT, SCHNEIDER, MONTEZIN. — Activité dans le paludisme aviaire de quelques dérivés synthétiques récemment introduits en thérapeutique : nivaquine B, Paludrine, métachlorhydrine. (*Soc. Pat. Exot.*, séance du 12 février 1947 in *Presse Méd.*, n° 34, 7 juin 1949, p. 395.)
- BUSSON (F.). — Nouveaux antimalariques de synthèse. (*Méd. Trop.* n° 3, mai-juin 1948, p. 331.)
- CANET. — Premiers essais de traitement du paludisme par la nivaquine en Indochine. (*Soc. Pat. Exot.*, séance du 14 janv. 1940.)
- CANET (F.). — Premiers essais de traitement curatif du paludisme aigu en Cochinchine par un nouveau médicament synthétique : la nivaquine C ou 3038 RP. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XLI, n° 7-8, 1948, p. 527.)
- Essais de traitement du paludisme aigu par un nouveau dérivé synthétique : la nivaquine. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XLI, n° 9-10, 1948, p. 584.)
- Efficacité comparée de la nivaquine et de la paludrine dans le traitement curatif de l'accès palustre aigu en Indochine. (*Soc. de Path. Exot.*, séance du 7 juillet 1948 in *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, n° 11-12, nov.-déc. 1948.)

- DECOURT et SCHNEIDER. — Traitement curatif du paludisme par divers sels du 3 méthyl-4 (diéthylaminopentyl amino 7'chloroquinoléine). (*Bulletin Soc. Path. Exot.*, séance du 13 mars 1946, vol. 40, n° 1-2, février 1947, pp. 14 à 17.)
- DECOURT (Ph.) et SCHNEIDER. — Tolérance de l'homme pour le chlorhydrate de 3-méthyl-7 chloro 4 (diéthylaminopentyl aminoquinoléine) (nivaquine). (*Soc. Path. Exot.*, séance du 10 avril 1946 in *Presse Médicale*, n° 38, 17 août 1946, p. 540.)
- DELAHOUSE (J.). — Essai d'étude de l'activité thérapeutique de la nivaquine (3038 RP) sur le paludisme à *Plas. falciparum*. (*Bull. Méd. A.O.F.*, fasc. 3, 1947, pp. 203-220.)
- DURAND, DECOURT, SCHNEIDER. — 1) La Sontoquine, nouveau médicament du paludisme. (*Congrès Médical Interallié*, Alger, fév. 1944); 2) Un nouveau médicament synthétique du paludisme (nivaquine). (*Journées Médicales Tunisiennes*, avril 1946 in *Paris Médical*, n° 27, 6 juillet 1946, p. 5; in *Presse Médicale*, n° 37, 10 août 1946, p. 527.)
- FAIRLEY (H.). — 1) Recherches sur la paludrine en Australie. (*The M. J. of Australia*, vol. 1, n° 7, fév. 1946.) — 2) Recherches sur la paludrine. (Rapport sur les progrès obtenus.) (*Australian Army Malarian Unit C.A.I.R.N.S.*, fév. 1946, in *Trop. Disease Bull.*, vol. 43, n° 6, juin 1946.) — 3) Recherches sur la paludrine dans le paludisme. (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, oct. 1946, vol. 40, n° 2, pp. 105 à 151.) — 4) Traitement chimiothérapique de la malaria. (*Schw. Med. Work.*, n° 37-38, 1947, pp. 925 à 931.)
- GALO SOBERON Y PARA. — Rapport à l'Académie de Médecine de Mexico. (*Los nuevo medicamentos antipaludisos sinteticos*, 16 juillet 1947.)
- GARCIN et ROMAN. — Essais thérapeutiques sur quelques porteurs de chilomastix. Effets favorables de la Sontoquine. (*Lyon Médical*, n° 42, 18 oct. 1942, p. 287.)
- GOLDSCHMITH (K.). — Expérimentation de la chlorique (S.N. 7618) pour la prophylaxie du paludisme dans les conditions naturelles. (*J. Malaria of India*, juin 1946, vol. n° 3, pp. 311 à 316 in *Trop. Disc. Bull.*, 1947, vol. 44, n° 5, mai, p. 502.)

HALAWANI (H.), BAZ (I.), MORKOS (F.) (Institut de recherches Fouad 1^{er}).
— L'activité antimalariaque de la nivaquine C. (*The Journal of the Royal Med. Association*, déc. 1947, p. 665.)

HULSHOFF. — Résultats provisoires du traitement du paludisme tertiaire avec la nivaquine C, pour la Nede Venenijin von Tropische Geneeshunde. (*Ned. Tyder von Geneeshunde*, du 8 février 1947.)

LOEB (F.), CLARK (M.), COATNEY, COGGESHALL, DUNAIDE, DOILNEY, HAKASAN, MARSHALL, MARVAL, MACLAY, SAPERA, SEBRELL, SHANNON, GARDEN. — Activity of a new antimalarial agent, chloroquine. (S.W., 7618). (*J.A.M.A.*, 1946, t. 132, n° 16, 20 avril 1946, pp. 1069-1070.)

LOEB. — (*J.A.M.A.*, 1946, t. 132, n° 16, 12-10, pp. 321 à 323.)

MARQUISAC (DE). — Les progrès en thérapeutique du paludisme par les produits chimiques de synthèse. (*Rev. Méd. Navale*, t. II, n° 3, 1947, pp. 227-242.)

MOST (H.), LONDON (I.), KANE (C.), LIVIETTES, SCHROEDER (E.), HAYMAN (J.). — Chloroquine for treatment of acute of vivax malaria. (*J.A.M.A.*, 1946, vol. 131, n° 12, juillet 1946, pp. 963-967.)

PARKER. — Nouveaux médicaments du paludisme. (*Arkansas Med. Soc., J.A.M.A.*, 1947, vol. 135, n° 3, 20 septembre 1947, p. 186.)

PLEICHET (A.). — Les nouveaux remèdes américains contre le paludisme. (*Presse Médicale*, 1946, n° 60, 7 déc. 1946, p. 816.)

RAGUET (Madeleine). — La nivaquine dans le traitement du paludisme. (*Thèse*, Paris, 1948.)

ROBIN (Ch.) et DIOP ISSA. — Essais thérapeutiques du paludisme par la nivaquine B en milieu africain à Dakar. (*Maroc Médical*, n° 279, août 1948, p. 346.)

SCHNEIDER et CARHANA. — Essais de traitement du paludisme par la sulfaméthyl diazine. (*Soc. Path. Exot.*, séance du 10 mars 1948.)

SCHNEIDER (J.) et DECOURT (P.). — Malaria aviaire et chimiothérapie (XI^e Congrès International de Chimiothérapie pure et appliquée, Londres, 17 au 24 juillet 1947.)

SCHNEIDER, DECOURT et MICHALI. — Nouveaux médicaments du paludisme. Etude comparée de leur activité. (*IV^e Congrès International du Paludisme*, Washington, mai 1948.)

SCHNEIDER (J.) et MECHALI (D.). — Traitement curatif du paludisme. Etude de l'activité comparée de quatre nouveaux dérivés synthétiques. (*Soc. Path. Exot.*, séance du 12 février 1947.)

SCHNEIDER, LARANI et BALTI. — Prophylaxie collective du paludisme par la nivaquine. Résultats de l'expérience de Ghardimaou (Tunisie). (*Soc. Path. Exot.*, séance du 12 mars 1947 in *Presse Médicale*, n° 45, 2 août 1947.)

SCHNEIDER et UZAN. — Lambliases. (*Soc. Path. Exot.*, séance du 12 juin 1946, t. 40, n°s 5 et 6, mai-juin, pp. 155-156.)

SOHIER, GRÉGOIRE et RANC. — Traitement du paludisme par la nivaquine. (*Soc. Path. Exot.*, séance du 14 avril 1948 in *Presse Médicale*, 25 sept. 1948, p. 661.)

ARTICLES DE REVUES ETRANGERES NON SIGNES

BRITISH MEDICAL JOURNAL. — New american antimalaria compounds. 1946, n° 4.468, 24 août, pp. 267 à 268.

GLASGOW MEDICAL JOURNAL. — 1947, t. 28, n° 3, pp. 67 à 79.

JOURNAL OF TROPICAL MEDECINE AND HYGIENE. — 1° 1947, t. 50, n° 3, mars, pp. 41 à 44; — 2° The News synthetic antimalarials, 1947, t. 50, n° 4, avril, pp. 61 à 63.

J.A.M.A. — 1° Chloroquine, nom proposé pour le S.N., 7618, 1946, vol. 130, n° 12, 23 mars 1946, p. 787; — 2° Conceptions nouvelles dans le traitement de la malaria à rechutes, 1947, vol. 134, n° 14, 4 août 1947, p. 1.176.

C.I.O.S. — Clinical testing of antimalarials. Report n° 238, 1945.

DRUGS TRADE NEWS. — Nouveaux antipaludiques. 1946, vol. 17, n° 1, 14 janv. 1946, p. 51.

MANUFACTURING CHEMIST. — Nouveau produit synthétique : la méta-chlorhydrine, 1946, vol. 17, n° 5, mai.

CHIM. TRADE NEWS. — Nouvel antimalarique synthétique américain, 1946, 118, n° 3064, fév., p. 189.

ARTICLES DE REVUES FRANÇAISES
NON SIGNES

COMPTE RENDU DE J.A.M. — Loeb, Clark, etc., 1946, vol. 130, n° 16, 20 avril 1946, pp. 1069-1070. Activity of the new antimalarial agent : chloroquine, S.N., 7.618.

1) *Semaine des Hôpitaux*, n° 23, 21 juin 1946, p. 1.110.

2) *Fiches Médicales Namain*, n° 106, XVIII, fév. 1947.

3) *Revue du Corps de santé militaire*, t. III, n° 1, p. 76.

COMPTE RENDU DE J.A.M.A. — Most, London, etc.

1) *Semaine des Hôpitaux*, n° 42, 14 nov. 1946, pp. 1069-1070.

2) *Progrès Médical*, n° 19, 10 octobre 1946, p. 442.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
Historique	15
Composition et propriétés physico-chimiques	17
Travaux faits sur la nivaquine dans le traitement curatif du paludisme.	19
La nivaquine injectable	25
La nivaquine dans la prophylaxie du paludisme	35
Conclusions	39
Bibliographie	41

